

Для цитирования: Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.

For citation: Bobrova O.P., Dykhno Y.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgetic therapy with fentanyl TTS in clinical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФЕНТАНИЛОМ ТТС В ОНКОЛОГИИ

О.П. Боброва^{1,2}, Ю.А. Дыхно^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, М.М. Петрова¹, С.К. Зырянов³

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: bor_351971@mail.ru¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²

660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com³

Аннотация

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии фармакокинетических и фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность анальгетической терапии трансдермальным фентанилом в онкологии. **Материал и методы.** Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library по ключевым словам: фентанил ТТС, фармакокинетика, фармакогенетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы, fentanyl TTS, pharmacokinetics, pharmacogenetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review. Включались публикации с 2012 по 2017 г. **Результаты.** Анализ данных показал возможность влияния фармакокинетических и фармакогенетических факторов на межиндивидуальную изменчивость анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии, предопределяя фенотипические различия по эффективности и безопасности обезболивания. Вынужденная полифармакотерапия с применением индукторов или ингибиторов активности изофермента CYP3A4 может значимо изменять эффективность и обеспечивать реализацию нежелательных побочных реакций сильных опиоидов. Противоречивые данные о влиянии носительства некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов метаболизма, генов-транспортеров и генов μ -опиоидных рецепторов диктуют проведение дальнейших исследований в этой области. **Заключение.** На сегодняшний день отсутствует единое объяснение межиндивидуальной изменчивости анальгетической терапии фентанилом ТТС. Комплексная оценка фармакокинетических и фармакогенетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность анальгетической терапии сильными опиоидами, является инструментом персонализированного подхода при проведении обезболивания в клинической онкологии.

Ключевые слова: фентанил ТТС, фармакокинетика, фармакогенетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы.

Смешанные механизмы формирования хронического болевого синдрома онкологического генеза диктуют понимание различной эффективности и безопасности проводимой анальгетической терапии в рамках паллиативной помощи [1]. Высокая распространенность хронического болевого синдрома в онкологии (70–90 % при прогрессировании заболевания) определяет актуальность изучения причиннозначимых факторов межиндивидуальных

различий проводимой анальгетической терапии, включающих лекарственные взаимодействия; экологические, фармакогенетические и пациент-обусловленные факторы [2]. Изучение влияния вышеуказанных факторов предопределяет персонализированный подход к проведению анальгетической терапии с целью сохранения качества жизни у данной категории пациентов на весь период «дожития» [3].

Фармакокинетические аспекты

Одним из основных принципов анальгетической терапии в онкологии является применение неинвазивных форм опиоидных анальгетиков [3, 4], классическим представителем которых являются трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Фентанил ТТС – синтетический сильный μ -опиоидный анальгетик, применяемый в клинической онкологии с 1990-х годов для лечения хронического болевого синдрома [4]. Учитывая 100-кратный эквивалентный потенциал фентанила ТТС в сравнении с золотым стандартом анальгетической терапии энтеральным морфином сульфатом, фармакологической нишей его практического применения является, как правило, сильный и очень сильный хронический болевой синдром [5], а также нарушение функционального значения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сохранность кожных покровов. За счет низкой молекулярной массы (336,5 дальтон), высокой липофильности, отсутствия кожного метаболизма фентанил ТТС имеет фармакологические предпосылки для адекватного обезболивания.

Известно, что фентанил метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 цитохрома P450 с образованием деспропионилфентанила, гидроксифентанила и фармакологически неактивного норфентанила, на долю которого приходится 10 % (рис. 1) [2]. Вынужденная полипрагмазия в онкологии приводит к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям [3]. Лекарственные средства (ЛС), назначаемые одновременно с фентанилом ТТС, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов [6] (табл. 1).

Известно, что сильные ингибиторы CYP3A4 приводят к 5-кратному увеличению (снижение клиренса на >80 %), умеренные – к 25-кратному (снижению клиренса на 50–80 %), слабые – к 1,252кратному (снижение клиренса на 20–50 %)

соответственно увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) [6], характеризующей суммарную концентрацию ЛС в плазме крови в течение всего времени действия. Сильные индукторы, наоборот, обуславливают снижение AUC фентанила ТТС на 80 %, умеренные – на 50–80 %, слабые – на 20–50 % соответственно [6].

Многочисленные исследования показывают, что использование антимикотиков в онкологии вориконазола и кетоконазола с фентанилом ТТС приводит к увеличению AUC фентанила ТТС в 1,4 и 1,3 раза соответственно, итраконазола – к незначительному снижению AUC на 9 %, флуконазола – отсутствие клинически значимых различий AUC [7]. Грейпфрутовый сок (сильный ингибитор CYP3A4) не показал значимого изменения AUC фентанила ТТС [8]. Рифампицин, карбамазепин и фенобарбитал – индукторы CYP3A4, приводящие к значимому снижению AUC фентанила ТТС в 2–2,6 раза [9]. Парекоксиб и галоперидол (ингибиторы CYP3A4) не оказывают на фармакокинетику фентанила никакого влияния [6, 9]. Таким образом, использование одновременно с фентанилом ТТС только сильных ингибиторов CYP3A4 может приводить к реализации респираторной и других видов токсичности, а применение только сильных индукторов к неэффективному обезболиванию [10]. Одновременное использование умеренных и/или слабых индукторов/ингибиторов CYP3A4 не всегда требует коррекции дозового режима и/или смены схемы обезболивания.

Многие пациенты онкологического профиля на разных стадиях онкологического процесса получают множественные курсы химиотерапии, а также таргетное и сопроводительное лечение, что необходимо учитывать в рамках возможного межлекарственного взаимодействия за счет возможного влияния на активность изофермента CYP3A4, изменяющего эффективность анальгетической терапии фентанилом ТТС (табл. 2).

Изучение влияния локализации ТТС на различных участках кожи показало отсутствие различий

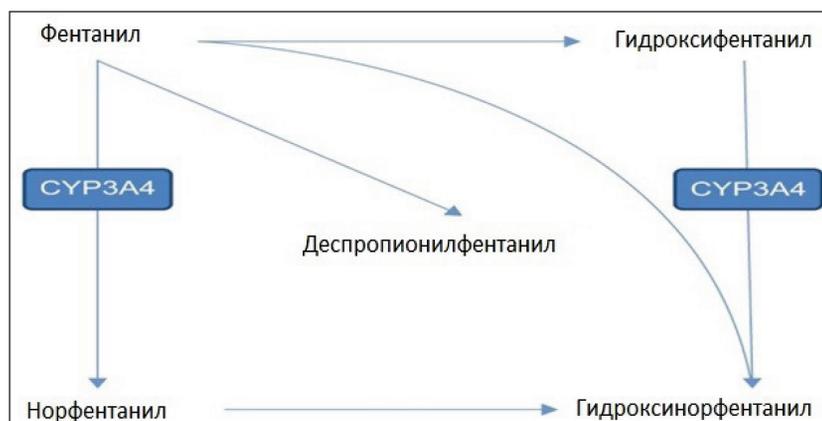


Рис. 1. Метаболизм фентанила

Таблица 1

Индукторы и ингибиторы (субстраты) изофермента CYP3A4 цитохрома P450 печени

Ингибиторы		
Сильные	Умеренные	Слабые
Вориконазол, грейпфрутовый сок (высокой концентрации), итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, лопинавир, нефазодон, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин	Апрепитант, верапамил, грейпфрутовый сок (обычной концентрации), дарунавир, дилтиазем, иматиниб, флуконазол, фосампренавир, ципрофлоксацин, эритромицин	Алпразолам, амиодарон, амлодипин, аторвастатин, бикалутамид, зилеутон, изониазид, нилотиниб, оральные контрацептивы, ранитидин, ранолазин, тикагрелор, типранавир, флувоксамин, флуоксетин, циклоспорин, цилостазол, циметидин, экстракт желтокорня канадского, экстракт листьев гинкго билоба
Индукторы		
Сильные	Умеренные	Слабые
Авасимиб, карбамазепин, рифампицин, феноитоин, экстракт зверобоя, дексаметазон	Бозентан, модафинил, нафциллин, этравирин, эфавиренз	Апрепитант, армодафинил, пиоглитазон, преднизолон, рефинамид, экстракт эхинацеи

Таблица 2

Метаболизм лекарственных средств посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450

МНН	CYP3A4	Функциональное значение
Метотрексат	+	
Винкристин	+	
Циклофосфамид	+	
Доцетаксел	+	
Доксорубин	+	
Винорельбин	+	
Трастузумаб	+	
Фулвестрант	+	Изофермент принимает участие в метаболизме препарата
Тамоксифен	+	
Диазепам	++	
Лоразепам	+	
Алпразолам	+	
Клоназепам	+	
Сертралин	+	
Венлафаксин	+	
Амитриптилин	+	
Лапатиниб	+↓	Препарат снижает активность изофермента
Анастразол	+↓	
Флувоксамин	+↓	
Рisperидон	+↓	
Паклитаксел	+↑	Препарат повышает активность изофермента

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование.

эффективности терапии [11]. Известно, что ультрафиолетовое воздействие, подъем температуры, местное нагревание ТТС могут способствовать увеличению биодоступности препарата в 2–4 раза, что необходимо принимать во внимание в практической онкологии. При этом не доказано влияние на фармакокинетические параметры фентанила ТТС курения, времени суток, физической нагрузки, гипертрихоза [9].

Влияние возраста на изменение эффективности и безопасности фентанила ТТС было изучено во многих исследованиях, по результатам которых не удалось сделать клинически значимых выводов для практического применения [5]. Однако, учитывая возрастобусловленные изменения органов элими-

нации ЛС, необходимо очень аккуратно титровать дозу фентанила ТТС у лиц старше 60 лет, не превышая стартовую дозу, особенно у опиоиднаивных пациентов (никогда не получавших опиоиды) с 25 мкг/ч (600 мкг в сут) с наращиванием дозы 1 раз в 72 ч [5].

Фармакокинетические параметры фентанила ТТС не имеют гендерных различий [8], что объясняет отсутствие необходимости коррекции дозы ТТС с фентанилом отдельно для мужчин и женщин. Гипоальбуминемия (альбумин менее 3,5 г/дл) предопределяет более низкую плазменную концентрацию фентанила ТТС [11]. В повседневной клинической практике необходимо учитывать, что при низком уровне альбумина для адекватного обе-

Таблица 3

Номенклатура однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP3A4*

Значимые аллели	Значимые ОНП	Функциональное значение
<i>CYP3A4*16B</i>	554C>G (rs12721627)	
<i>CYP3A4*17</i>	566T>C_ (rs4987161)	
<i>CYP3A4*16A</i>	554C>G (rs12721627)	
<i>CYP3A4*13</i>	1247 C>T (rs4986909)	Снижение активности фермента in vitro
<i>CYP3A4*12?</i>	1117 C>T (rs12721629)	
<i>CYP3A4*11</i>	1088C>T (rs67784355)	
<i>CYP3A4*8</i>	389 G>A (rs72552799)	
<i>CYP3A4*22</i>	15389C>T (rs35599367)	Снижение активности фермента
<i>CYP3A4*20</i>	1461_1462insA	
<i>CYP3A4*26</i>	802 C>T(none)	Отсутствие ферментативной активности
<i>CYP3A4*18A</i>	878T>C (rs28371759)	Повышение ферментативной активности
<i>CYP3A4*1B</i>	392 A > G (rs2740574)	2-кратное увеличение активности фермента
<i>CYP3A4*1A</i>	Дикий тип	Нормальная функция фермента
<i>CYP3A4*1G</i>	20230 G>A(rs2242480)	У гомозигот по GG генотипу требуются значительно более низкие дозы фентанила по сравнению с гомозиготами AA

зболевания могут потребоваться более высокие дозы фентанила ТТС.

Низкий индекс массы тела (ИМТ) предопределяет снижение скорости абсорбции фентанила из ТТС, что особенно важно при анорексии/кахексии и синдроме слабости у онкологических больных [11]. Проведенные исследования в условиях почечной недостаточности показали, что в клинической практике нет причин корректировать дозу фентанила ТТС в зависимости от нарушения функции почек [12]. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С 10–15 баллов по шкале Child–Pugh) АУС фентанила ТТС увеличена за счет семикратного снижения клиренса [13]. Таким образом, наличие тяжелого поражения печени у пациента онкологического профиля (первичное или метастатическое) для безопасности терапии требует обязательной коррекции дозового режима в сторону уменьшения.

Фармакогенетические аспекты

Известно, что фентанил ТТС подвергается бета-окислению под действием изофермента *CYP3A4/5* и не подвергается глюкуронированию в печени [14]. Гены *CYP3A4/CYP3A5* кодируют изофермент *CYP3A4/5* цитохрома Р450 печени, обеспечивающий метаболизм 50 % всех наркотических анальгетиков, включая фентанил. Вышеуказанные гены локализованы на хромосоме 7q22.1 и обеспечивают 3085 % вариативности активности изофермента *3A4* [15]. Распределение известных одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP3A4* по скорости метаболических превращений представлено в табл. 3.

Применение фентанила ТТС также характеризуется реализацией гастро-, нейро- и респираторной токсичности наряду с другими сильными опиоидами [16]. Однако медленное нарастание

плазменных концентраций фентанила ТТС крайне редко приводит к гиповентиляции и угнетению дыхания в сравнении с другими формами доставки сильных опиоидов [4], что позволяет длительную анальгетическую терапию считать безопасной. Более редкое нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при использовании фентанила ТТС обусловлено отсутствием воздействия на этапе всасывания на μ -опиоидные рецепторы в нервных сплетениях ЖКТ [16]. Риск развития психической зависимости фентанила ТТС также ниже в сравнении с парентеральными и энтеральными формами сильных опиоидов за счет наименьшего наркотического потенциала [4].

Пациенты, являющиеся гомозиготными носителями ОНП *CYP3A5*3* (*CYP3A5*3/*3*) гена *CYP3A5*, имеют 2-кратное повышение плазменной концентрации фентанила в сравнении с гомозиготными (*CYP3A5*1/*1*) и гетерозиготными (*CYP3A5*1/*3*) носителями дикого типа ОНП [17], что приводит к интоксикации фентанилом. Снижение общего клиренса фентанила на 30–50 % также характерно для гомозиготных носителей (*CYP3A5*3/*3*) [17]. Носительство ряда ОНП гена *CYP3A4* приводит к значимому снижению ферментативной активности изофермента *CYP3A5* цитохрома Р450 печени, включая 19386 G>A (*CYP3A4*9*); 3699C>T(*CYP3A4*8*); 3775A>G; 6986A>G(*CYP3A4*3L*); 6986A>G; 29753T>C; 31611C>T(*CYP3A4*3L*). Субстратами для *CYP3A4/5* являются также амидарон, апрепитант, антагонисты кальция, флуоксетин, иматиноб, вальпроаты, тамоксифен ЛС, применяемые у онкологических больных.

Белки-переносчики ABCB1 (Ргликопротеин) и SLCO1B1 ответственны за транспорт фентанила к клеткам-мишеням [18]. Фентанилиндуцированное снижение частоты дыхания было самым значитель-

ным у пациентов с гомозиготным генотипом C/C по ОНП 1236C>T гена *ABCB1* по сравнению с пациентами с гомозиготным генотипом T/T по ОНП 3435C>T, в частности у взрослых пациентов в корейской и турецкой популяциях [14, 17]. Гаплотип, состоящий из трех полиморфных позиций в гене *ABCB1* (1236TT – rs1128503, 2677TT – rs2032582 и 3435TT – rs1045642), ассоциирован с повышенной респираторной токсичностью фентанила у корейских пациентов [17].

Однако, несмотря на имеющиеся результаты, в настоящее время получены и противоречивые данные о влиянии носительства некоторых ОНП генов, кодирующих белки-переносчики (*ABCB1* 1236 и *SLCO1B1**1a и *15), на фармакокинетические параметры фентанила [17]. При этом не выявлено четкой связи между фармакокинетическими изменениями, частотой и выраженностью нежелательных побочных реакций (НПР), индуцированных применением фентанила ТТС [17].

Пациенты, гомозиготные носители аллеля 118G (ОНП 118A>G) гена *OPRM1*, кодирующего μ 1-опиоидные рецепторы, требовали больших доз фентанила для достижения адекватного облегчения боли по сравнению с двумя другими группами пациентов (гомозиготных и гетерозиготных носителей аллеля 118A) и не имели статистически значимых различий по частоте тошноты и рвоты [20]. Данные литературы также свидетельствуют о генетически обусловленной безопасности и эффективности

терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), применяемыми на всех этапах анальгетической лестницы [19]. Учитывая преимущественный метаболизм НПВС изоферментом CYP2C9 цитохрома P450, данные ЛС не являются ни субстратами, ни индукторами изофермента CYP3A4, предопределяя тем самым отсутствие лекарственных взаимодействий с фентанилом ТТС и другими сильными опиоидами. Однако следует помнить, что в перечень возможных фармакокинетических взаимодействий НПВС могут входить следующие ЛС: флувастатин, флувоксамин, сульфafenазол, транилципромин [6, 19].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единое объяснение внутри- и межличностной изменчивости анальгетической терапии фентанилом ТТС. Комплексная оценка фармакокинетических и фармакогенетических аспектов, влияющих на эффективность и безопасность рассматриваемого ЛС, может стать инструментом персонализированного подхода к проведению паллиативной анальгетической терапии в клинической онкофармакологии. Фармакогенетическое тестирование позволит минимизировать возможную реализацию НПР в условиях политерапии и повысить приверженность терапии с целью сохранения качества жизни у онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *Mol Interv.* 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
2. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., van der Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin.* 2017; 83: 294–313. doi: 10.1111/bcp.13129.
3. Новиков Г.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 248.
4. Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли. *Лечащий врач.* 2016; 5: 2–7.
5. Боброва О.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Пронина Е.А. Хронический болевой синдром в онкологии: диагностика и лечение. Красноярск: Версо, 2017. 128.
6. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. 2014; 12: 18–21.
7. Saari T.I., Laine K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Olkkola K.T. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 25–30. doi:10.1007/s00228-007-0398-x.
8. Kokubun H., Ebinuma K., Matoba M., Takayanagi R., Yamada Y., Yago K. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012; 26: 98–104. doi: 10.3109/15360288.2012.679725.
9. Barratt D.T., Bandak B., Klepstad P., Dale O., Kaasa S., Christrup L.L., Tuke J., Somogyi A.A. Genetic, pathological and physiological determinants of transdermal fentanyl pharmacokinetics in 620 cancer patients of the EPOS study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24: 185–94. doi: 10.1097/fpc.0000000000000032.
10. Levin T.T., Bakr M.H., Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32 (6): 648.e9648.e10. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.08.003.

11. Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013; 8 (11): e79603. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079603.
12. Grape S., Schug S.A., Lauer S., Schug B.S. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs.* 2010; 70: 57–72. doi: 10.2165/11531740-000000000-00000.
13. Ziesentz V.C., König S.K., Mahlke N., Jantos R., Skopp G., Weiss J., Haefeli W.E., Mikus G. Fentanyl pharmacokinetics is not dependent on hepatic uptake by organic anion-transporting polypeptide 1b1 in human beings. *Basic Clin Pharmacol.* 2013; 113: 43–8. doi: 10.1111/bcpt.12066.
14. Smith M.T., Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clin Genetics.* 2012; 82(4): 321330. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01936.x.
15. Světlík S., Hronová K., Bakhouché H., Matoušková O., Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm.* 2013; 13: 1–23. doi: 10.1155/2013/864319.
16. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol.* 2014; 2: 9–16. doi: 10.1038/ajgsup.2014.4.
17. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27: 414–21.
18. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 2011 Sep 7; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
19. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011; 17 (11): 276–87.
20. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Модестов А.А. Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов *OPRM1* с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза. *Медицинская генетика.* 2017; 16 (6): 3–8.

Поступила 27.03.18

Принята в печать 24.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-клинический фармаколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: BOP_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. SPIN-код: 2505-2322. ORCID: 0000-0003-0075-215x. Researcher ID: (WOS): O-8028-2015.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. Researcher ID (WOS): M-7084-2014.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058. Researcher ID (WOS): L-5623-2014.

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; заместитель главного врача по терапии, ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PHARMACOKINETIC AND PHARMACOGENETIC ASPECTS OF PERSONALIZED ANALGETIC THERAPY WITH FENTANYL TTS IN CLINICAL ONCOLOGY

O.P. Bobrova^{1,2}, Y.A. Dykhno^{1,2}, N.A. Shnyder¹, M.M. Petrova¹, S.K. Zyryanov³

Krasnoyarsk State Medical University, prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizan Zheleznaya Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia.

E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²

16, 1-st Smolenskaya Str., 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia³

6, Miklouho-Maclay Str., 117198-Moscow, Russia. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com³

Abstract

The aim of the study was the pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of analgetic efficacy and safety of transdermal fentanyl for cancer patients. **Material and methods.** A comprehensive search for journal articles published between 2012 and 2017 was carried out using PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library databases. **Results.** The analysis of the data showed that pharmacokinetic and pharmacogenetic factors can influence the interindividual variability of analgesic therapy with fentanyl TTS for cancer patients, predetermining phenotypic differences in the efficacy and safety of analgesia. Enforced polypharmacotherapy with the use of inducers or inhibitors of the CYP3A4 isoenzyme activity can significantly change the effectiveness of analgesic therapy and result in undesirable side effects of strong opioids. Contradictory data on the effect of some single nucleotide polymorphisms of metabolic genes, transport genes and mu-opioid receptor genes dictate the necessity of further studies in this field. **Conclusion.** To date, there is no single explanation for interindividual variability of analgesic therapy with fentanyl TTS. A comprehensive assessment of the pharmacokinetic and pharmacogenetic factors affecting the efficacy and safety of analgesic therapy with potent opioids is a tool of a personalized approach for anesthesia in clinical oncology.

Key words: fentanyl TTS, pharmacokinetics, pharmacogenetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review.

REFERENCES

1. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *Mol Interv.* 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
2. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., van der Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin.* 2017; 83: 294–313. doi: 10.1111/bcp.13129.
3. Novikov G.A. Control of symptoms in palliative medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 248. [in Russian]
4. Pchelintsev M.V. Clinico-pharmacological features and advantages of transdermal application of fentanyl in severe chronic pain. *Treating Physician.* 2016; 5: 2–7. [in Russian]
5. Bobrova O.P., Zukov R.A., Modestov A.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A. Chronic pain syndrome in oncology: diagnosis and treatment. Krasnoyarsk: Verso. 2017; 128. [in Russian]
6. Syichev D.A., Otdelenov V.A. Inter-drug interactions in internist practice: the view of a clinical pharmacologist. 2014; 12: 18–21. [in Russian]
7. Saari T.I., Laine K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Olkkola K.T. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 25–30. doi:10.1007/s00228-007-0398-x.
8. Kokubun H., Ebinuma K., Matoba M., Takayanagi R., Yamada Y., Yago K. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012; 26: 98–104. doi: 10.3109/15360288.2012.679725.
9. Barratt D.T., Bandak B., Klepstaad P., Dale O., Kaasa S., Christrup L.L., Tuke J., Somogyi A.A. Genetic, pathological and physiological determinants of transdermal fentanyl pharmacokinetics in 620 cancer patients of the EPOS study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24: 185–94. doi: 10.1097/fpc.0000000000000032.
10. Levin T.T., Bakr M.H., Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32 (6): 648.e9648.e10. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.08.003.
11. Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013; 8 (11): e79603. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079603.
12. Grape S., Schug S.A., Lauer S., Schug B.S. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs.* 2010; 70: 57–72. doi: 10.2165/11531740-000000000-00000.
13. Ziesenitz V.C., Konig S.K., Mahlke N., Jantos R., Skopp G., Weiss J., Haefeli W.E., Mikus G. Fentanyl pharmacokinetics is not dependent on hepatic uptake by organic anion-transporting polypeptide 1b1 in human beings. *Basic Clin Pharmacol.* 2013; 113: 43–8. doi: 10.1111/bcpt.12066.
14. Smith M.T., Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clin Genetics.* 2012; 82 (4): 321–330. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01936.x.
15. Světlik S., Hronová K., Bakhouche H., Matoušková O., Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm.* 2013; 13: 1–23. doi: 10.1155/2013/864319.
16. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol.* 2014; 2: 9–16. doi: 10.1038/ajgsup.2014.4.
17. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27: 414–21.
18. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 2011 Sep 7; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
19. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011; 17 (11): 276–87.
20. Bobrova O.P., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Modestov A.A. Association of opioid receptors gene OPRM1 polymorphism and phenotypic diversity of chronic pain syndrome of oncological genesis. *Medical Genetics.* 2017; 16 (6): 3–8. [in Russian]

Received 27.03.18

Accepted 24.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting and Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; clinical pharmacologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: BOP_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0075-215x. Researcher ID (WOS): O-8028-2015.

Natalya A. Shnayder, MD, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2840-837X. Researcher ID (WOS): M-7084-2014.

Marina M. Petrova, MD, Professor, Head of the Department of Ambulance Care, State Educational Institution of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058. Researcher ID (WOS): L-5623-2014.

Sergei K. Zyryanov, MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician in therapy of Clinical Hospital № 24 of the Moscow City Health Department (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

**This study required no funding.
The authors declare that they have no conflict of interest**